

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-139179

(43)Date of publication of application : 10.06.1988

(51)Int.Cl.

C07D307/32
// C07B 57/00

(21)Application number : 61-285658

(71)Applicant : FUJI YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 28.11.1986

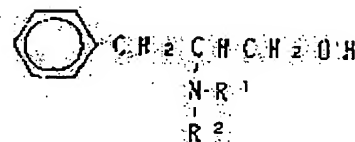
(72)Inventor : HASHIZUME HIROICHI
TAKEDA SHIGEO
MIKAMI TAKASHI
NAGAMORI SOTOHIKO
HOSOKAWA SHIGEKI

(54) OPTICAL RESOLUTION OF DL-PANTOLACTONE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an optically active pantolactone useful as a production intermediate for calcium D-pantothenate having bioactivity, in high yield and workability, by carrying out optical resolution of DL-pantolactone using an optically active N,N-disubstituted-phenylalaninol, etc., as a resolution agent.

CONSTITUTION: An optically active N,N-disubstituted, N-monosubstituted or unsubstituted phenylalaninol of formula (both of R1 and R2 are H or methyl or R1 is H and R2 is isopropyl, 2-methylpropyl, n-hexyl, cyclopentyl, etc.) is used as a resolution agent and is made to react with DL-pantolactone or free pantoic acid derived from DL-pantolactone or a mineral acid salt of the optically active phenylalaninol compound is made to react with an alkali salt of DL-pantoic acid. The obtained mixture of diastereomer salts is separated by taking advantage of solubility difference and the obtained diastereomer is decomposed to obtain the objective compound.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-139179

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 D 307/32
// C 07 B 57/00

識別記号
340

庁内整理番号
Q-7252-4C
7457-4H

④ 公開 昭和63年(1988)6月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

④ 発明の名称 DL-バントラクトンの光学分割法

① 特 願 昭61-285658

② 出 願 昭61(1986)11月28日

| | | | |
|---------|------------|-----|------------------|
| ② 発 明 者 | 橋 詰 | 博 一 | 富山県高岡市放生津43-11 |
| ② 発 明 者 | 竹 田 | 栄 夫 | 富山県高岡市五十里西町69 |
| ② 発 明 者 | 三 上 | 崇 | 富山県高岡市野村1282 |
| ② 発 明 者 | 永 森 | 外 彦 | 富山県砺波市東保1143 |
| ② 発 明 者 | 細 川 | 滋 樹 | 富山県西礪波郡福光町1321-1 |
| ① 出 願 人 | 富士薬品工業株式会社 | | 富山県高岡市長慶寺530番地 |

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

DL-バントラクトンの光学分割法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

一 般 式



(式中、R¹、R²共に水素か又は共にメチル基であるか、もしくはR¹が水素でR²がイソプロピル基、2-メチルプロピル基、n-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-メチルベンジル基、4-クロルベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-フェニルエチル基、またはα-ナフチルメチル基である)で表される光学活性N,N-ジ置換、N-モノ置換もしくは非置換フェニルアラニノールを、DL-バントラクトンもしくはDL-バントラクトンから得られる遊離バントイン酸に反応

させるか、又はその光学活性フェニルアラニノール類の塩酸塩をDL-バントイン酸のアルカリ塩に反応させて得られるジアステレオマー混合物を、その溶解度差を利用して分離し、そのジアステレオマーを分解することにより光学活性バントラクトンを得ることを特徴とするDL-バントラクトンの光学分割法。

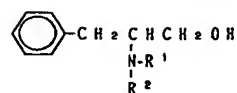
3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

(産業上の利用分野)

本発明はDL-バントラクトンの光学分割に関するものである。DL-バントラクトンの光学分割によって得られるD-バントラクトンは、生物活性を有するD-バントテン酸カルシウムの製造における中間体である。またL-バントラクトンはラセミ化して、光学分割の原料に使用されるし、DL-塩基性物質の光学分割において分割剤として使用することができる。

(従来の技術及び発明が解決しようとする問題点)

一般の化学合成で得られるバントラクトン



はラセミ体であり、その光学対掌体を得るには光学分割する必要がある。従来、DL-パントラクトンの光学分割に関しては、分割剤としてキニン（米国特許第2319545号）、ブルシン（米国特許第2474719号）、1-p-ニトロフェニル-2-アミノ-1,3-プロパンジオール（特公昭41-9176号）、L-アミノ酸（特公昭43-12149号）、d-α-スレオナミン（ソ連邦国特許第201426号）、デヒドロアビエチルアミン（カナダ国特許第770177号）、エフェドリン（米国特許第2460239号、同第2460240号）、N-置換エフェドリン（特公昭第55-35391号）等を用いる方法が知られている。しかしながら、これらの方法は、光学収率が低い、高価であり、また操作性も悪く、工業的に使用するには不利であった。

（問題点を解決するための手段）

本発明の発明者らは、上記の方法の欠点を克服するために鋭意検討した結果、一般式

-3-

塩を鉱酸により酸性化して得られる遊離パントイン酸と反応させるか、又はその光学活性フェニルアラニノール類の鉱酸塩をDL-パントイン酸のアルカリ塩に反応させて得られるジアステレオマー混合物をその溶解度差を利用して分離し、そのジアステレオマーを分解して、光学活性パントラクトンを得る光学分割法に関するものである。

本発明の実施においては、DL-パントラクトンを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリで加水分解してラクトン環を開裂させ、塩酸、硫酸などの鉱酸により過剰のアルカリを中和した後、光学活性フェニルアラニノール類の鉱酸塩を加えるか、もしくはpH2.14-2.90に酸性化の後に光学活性フェニルアラニノール類を加えるか、またはDL-パントラクトンと光学活性フェニルアラニノール類を水溶液中で加熱攪拌するなどして反応させればジアステレオマー混合物の水溶液が得られる。この水溶液を乾固し、適当な溶媒に加熱溶解

（式中、R¹、R²共に水素か又は共にメチル基であるか、もしくはR¹が水素でR²がイソプロピル基、2-メチルプロピル基、n-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-メチルベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-フェニルエチル基、またはα-ナフチルメチル基である）で表される光学活性なN,N-ジ置換、N-モノ置換もしくは非置換フェニルアラニノールを分割剤として用いればDL-パントラクトンを高収率で操作性良く分割できることを見いだした。

本発明はN,N-ジ置換、N-モノ置換もしくは非置換フェニルアラニノールを、DL-パントラクトンもしくはDL-パントラクトンにアルカリを加えて得られるDL-パントイン酸のアルカリ

-4-

し、食塩等の不溶物を除いた後冷却すれば、難溶性のジアステレオマーが晶出して来るのでこれを分離すれば良い。

本発明でDL-パントラクトンの加水分解に用いられるアルカリは1-1.05倍モル使用すれば十分である。また分割剤である光学活性塩基は、被分割剤の等モル以上を使う必要はなく、0.5-1.0モルの分割剤の使用で十分である。また上記のジアステレオマーを分離する際に用いられる溶媒としては、水もしくはメタノール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類が使用されるが、これらの混合溶媒も有効である。

上記のようにして得られたジアステレオマーは、アルカリもしくは鉱酸で容易に分解できる。難溶性のジアステレオマーは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリにより処理し、エーテル、ベンゼン、クロロ

-5-

-792-

-6-

ホルムなどの非水溶性の有機溶媒で抽出する。この抽出液を乾固すれば分割剤が回収できる。水層部を塩酸、硫酸などの鉱酸で酸性化した後加温し、クロロホルム、エーテル等の有機溶媒で抽出して、抽出液を乾固すれば光学活性パントラクトンが得られる。また前述の難溶性のジアステレオマーを分離した母液を乾固し、同様の操作をすればパントラクトンのもう一方の光学対掌体を得ることが出来るし、これをラセミ化して、次の分割に使用することと容易である。

本発明は、DL-パントラクトンをその光学対掌体に高純度、高収率で分離可能で、工業的に有利で、実施可能な光学分割法である。分割剤である光学活性フェニルアラニノール類は、この反応に使用中に変化を受けることなく、ほぼ定量的に回収可能であり、引き続いた分割操作に使用可能である。

本発明を具体的に説明するために実施例を示す。

-7-

21g(収率42.1%)、 $[\alpha]_D = -50.3^\circ$ ($c=2.0$, 水)、融点89.5-90.5℃

b) 分割母液を減圧濃縮しメタノールを留去した後、28%水酸化ナトリウム水溶液でpH11.6にし、1,2-ジクロルエタン20mlで二度抽出する。水層部はa)と同様に処理すればDL-パントラクトンが得られる。また、この水層部はこのまま加熱攪拌すればラセミ化し、抽出すれば引き続き分割にDL-パントラクトンとして使用することが出来る。

c) a)、b)各々の1,2-ジクロルエタン抽出液は、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すれば分割剤として使用したD-N-(4-メトキシベンジル)フェニルアラニノールが回収できる。収量26.33g(回収率99.5%)、 $[\alpha]_D = +6.1^\circ$ ($c=1.0$, 19ノール)、融点86-87℃

実施例 2

実施例1)と同様にして得られるDL-パントイン酸ナトリウム水溶液に、6N-塩酸10.2mlを加え、メタノール49.8mlを加えた後、D-N-(4-メ

実施例 1

a) DL-パントラクトン19.52g(0.158モル)を水64mlに溶解し、水酸化ナトリウム6.30g(0.158モル)を加え、60℃で1時間攪拌、加水分解する。冷却後、濃塩酸でpH2.8に調整した後D-N-(4-メトキシベンジル)フェニルアラニノール26.46g(0.0975モル)を加え、メタノール49.8mlを加え、60℃で1時間攪拌、溶解する。一晩室温に放置後析出晶をろ過、水洗後乾燥して、D-パントイン酸D-N-(4-メトキシベンジル)フェニルアラニノール塩を得る。収量29.06g(収率46.2%)、 $[\alpha]_D = +24.4^\circ$ ($c=1.0$, 19ノール)(光学純度96.4%)この結晶を水10mlに懸濁し、28%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH11.6となし、1,2-ジクロルエタン20mlで二度抽出する。水層部に濃塩酸を加えpH2.1とした後濃塩酸1mlを加え1時間環流する。室温まで冷却後クロロホルム20mlで二度抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後乾固、同量の水で再結晶すればD-パントラクトンを得る。収量8.

-8-

トキシベンジル)フェニルアラニノール塩酸塩30.01g(0.0975モル)を加え、60℃で1時間攪拌溶解した後、室温で放置後析出晶をろ過、水洗乾燥すれば、D-パントイン酸D-N-(4-メトキシベンジル)フェニルアラニノール塩が得られる。収量26.63g(収率42.3%) $[\alpha]_D = +22.0^\circ$ ($c=1.0$, 19ノール)(光学純度87.7%)

実施例 3

DL-パントラクトン1.95g(0.015モル)を水94.5mlに溶解し、水酸化ナトリウム0.63g(0.015モル)を加え、60℃で1時間攪拌、加水分解する。冷却後濃塩酸でpH2.14に調整後、D-N-(4-メチルベンジル)フェニルアラニノール3.83g(0.015モル)を加え、60℃で1時間攪拌、溶解する。10℃まで冷却し、析出晶をろ過、水洗、乾燥してD-パントイン酸D-N-(4-メチルベンジル)フェニルアラニノール塩を得る。収量2.69g(収率44.4%)、 $[\alpha]_D = +22.9^\circ$ ($c=1.0$, 19ノール)(光学純度99.6%)

実施例 4

-9-

-10-

DL-バントラクトン 3.90g(0.030モル)を水 4.9 mlに溶解し、D-N,N-ジメチルフェニルアラニノール 5.38g(0.030モル)を加え、80℃-90℃で2時間攪拌する。水を完全に留去後、イソプロパノール 44.5mlを加え、加熱溶解し、室温に一晩放置する。析出品をろ過し、イソプロパノールで洗浄後乾燥すればD-バントイン酸D-N,N-ジメチルフェニルアラニノール塩を得る。収量 3.32g(収率 33.8%)、 $[\alpha]_D^{25} = +6.19^\circ$ ($c = 1.0$, 19ノルム)(光学純度 68.6%)

実施例 5

DL-バントラクトン 2.60g(0.020モル)を水 10mlに溶解し、L-N-イソプロピルフェニルアラニノール 3.86g(0.020モル)を加え、80℃-90℃で4時間攪拌する。水を完全に留去後イソプロパノール 19mlに加熱溶解し、5℃に冷却する。析出品をろ過、イソプロパノール洗浄、乾燥して、L-バントイン酸L-N-イソプロピルフェニルアラニノール塩を得る。収量 1.90g(収率 29.4%)、 $[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ ($c = 1.0$, 19ノルム)(光学純度

83.4%)

実施例 6

以下に、実施例 1)~5)等のように操作して得られる難溶性ジエステレオマーの物理データを示す。旋光度は光学純度 100% ($c = 1.0$, 19ノルム)の値である。

L-バントイン酸D-フェニルアラニノール
 $[\alpha]_D^{25} = -18.6^\circ$

D-バントイン酸D-N-イソプロピルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +18.1^\circ$

D-バントイン酸D-N-ベンジルフェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +23.4^\circ$

D-バントイン酸D-N-シクロペンチルフェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +23.1^\circ$

D-バントイン酸D-N-シクロヘキシルフェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +24.9^\circ$

D-バントイン酸D-N-(3-メトキシベンジル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +23.9^\circ$

L-バントイン酸D-N-(2-メチルプロピル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +7.4^\circ$

-11-

-12-

D-バントイン酸D-N-(4-クロルベンジル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +20.7^\circ$

D-バントイン酸D-N-(α -ナフチルメチル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +39.3^\circ$

D-バントイン酸D-N-n-ヘキシルフェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +17.2^\circ$

D-バントイン酸D-N-(4-ヒドロキシベンジル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +26.1^\circ$

D-バントイン酸D-N-(2-フェニルエチル)フェニルアラニノール塩 $[\alpha]_D^{25} = +12.3^\circ$

特許出願人

富士薬品工業株式会社